

PARAGH GYÖRGY, HARANGI MARIANN

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A LIPIDELTÉRÉSEK GENETIKAI HÁTTERE

A LIPIDANYAGCSERE ZAVARA GYAKRAN ÖRÖKLETES. A BETEGEK TÚLNYOMÓ TÖBBSÉGÉBEN POLIGÉNES ÖRÖKLŐDÉSRŐL BESZÉLHETÜNK, ÉS A LIPIDSZINT-ELTÉRÉSEK MEGJELENÉSÉT JELENTŐSEN BEFOLYÁSOLJÁK KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK IS. A VELESZÜLETETT LIPIDANYAGCSERE-ZAVAROKNAK EGY KEVÉSBÉ GYAKORI, DE FONTOS TÍPUSA A MONOGÉNES FORMÁK CSOPORTJA. EZEKBE AZ ESETEKBE MÁR KORAI ÉLETKORBAN JELENTŐS LIPIDELTÉRÉS ÉS NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT ÉSZLELHETŐ, AMI MIATT A LEHETŐ LEGKORÁBBI FELISMERÉSÜK ELENGEDHETETLEN. A LIPIDSZINTEKET BEFOLYÁSOLÓ GÉNEKNEK ÉS ELTÉRÉSEIKNEK MINÉL ALAPOSABB ISMERETE FONTOS A PONTOSABB KOCKÁZATBECSLÉS SZEMPONTJÁBÓL, LEHETŐVÉ TESZI A KORAI DIAGNÓZIS FELÁLLÍTÁSÁT, ÉS A GÉNVARIACIÓK SZEREPÉNEK TISZTÁZÁSÁT A KEZELÉSRE ADOTT VÁLASZBAN.

Kulcsszavak: hyperlipidaemia, genetika, familiáris hypercholesterinaemia

GENETIC BACKGROUND OF LIPID ABNORMALITIES. THE DISTURBANCE IN LIPOPROTEIN METABOLISM IS OFTEN FAMILIAL. IN THE GREAT MAJORITY OF PATIENTS, INHERITANCE IS POLYGENIC AND THE EXPRESSION OF DYSLIPIDEMIA IS STRONGLY INFLUENCED BY ENVIRONMENTAL FACTORS. THERE IS A LESS COMMON, BUT IMPORTANT, GROUP OF FAMILIAL LIPID DISORDERS THAT ARE MONOGENIC. THESE CARRY A HIGH RISK OF CHD AT A YOUNG AGE, WHICH MILITATES FOR THEIR IDENTIFICATION AS EARLY AS POSSIBLE. MORE COMPLETE UNDERSTANDING OF THE GENES AND VARIANTS THAT MODULATE PLASMA LIPID LEVELS SHOULD ENABLE DEVELOPMENT OF MARKERS FOR RISK PREDICTION, DIAGNOSIS, PROGNOSIS, AND RESPONSE TO THERAPIES AND MIGHT HELP SPECIFY NEW DIRECTIONS FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS.

Keywords: hyperlipidemia, genetic, familial hypercholesterolemia

A szív-érrendszeri betegségek halálózása Európában a vezető helyen áll. Az Európai országokat összehasonlítva megfigyelhető, hogy a kelet-európai országokban jóval nagyobb a szívbetegségek incidenciája a nyugati országokhoz képest (1, 2). A szív-érrendszeri betegségek növekedése a 19. század végén és a 20. század elején lett kifejezett, és ebben az időszakban indultak azok a vizsgálatok, amelyek próbálták tisztázni az érelmeszesedés kialakulásának okát. Ezen első vizsgálatok egyike volt a *Framingham-tanulmány* (3), amely azt igazolta, hogy a szív-érrendszeri betegségek kialakulásában a koleszterinnek jelentős szerepe van. A későbbiek során a *Seven Countries-tanulmányban* észlelték azt, hogy azokban az országokban, ahol a lakosság szérumszintje magasabb, ott jóval nagyobb az

iszkiemi szívbetegség (ISZB) eredetű halálozás azon országokhoz képest, ahol a lakosság koleszterinszintje alacsonyabb (4). Mi lehet az oka a koleszterinszint emelkedésének?

AZ EXOGÉN ÉS ENDOGÉN LIPIDANYAGCSERE

A szérumszint koleszterin forrása kettős: részben a táplálékkal felvett zsírok a bélcsatornában emésztődnek, a felszabaduló szabad koleszterin a bélnyálkahártya falán elhelyezkedő Niemann Pick C 1 like 1 (NPC1L1) receptoron keresztül felvételre kerül, majd észterifikálódik, ezáltal koleszterin-észterre alakul és ez a koleszterin-észter a későbbiek során beépül kilomikron részecskébe. Ez a kilomikron előbb a nyirokutakba, később a keringésbe kerül. A keringésbe jutott kilo-

mikron triglicerid tartalma az erek falához lehorgonyzott lipoprotein-lipáz (LPL) hatására glicerinné és szabad zsírsavvá bomlik, ami energiaforrást jelent a sejtek számára. A trigliceridben szegényebb, úgynevezett kilomikron remnant a máj felszínén lévő receptor által kerül felvételre, és ez által meghatározza a máj koleszterin tartalmát, valamint hatással van az endogén koleszterin szintézisre is. Az előzőekben említett metabolikus út reprezentálja az exogén felvételt (5). A koleszterin másik forrását a szervezetben endogénen képződő koleszterin adja. Ennek a képződésnek a fő szerve a máj. A májban a durva endoplazmatikus retikulumban képződik az apolipoprotein B100 (ApoB100), ami a very low-density lipoprotein (VLDL) fő apolipoproteinje. A sima endoplazmatikus retikulumban képződő trigli-

cerid a mikroszomális transzfer protein (MTP) segítségével kapcsolódik az apoB100-hoz és ennek eredményeként kialakul a VLDL, ami a keringésbe kerülve a kilomikronhoz hasonlóan az LPL hatására bomlik. Triglicerid tartalma csökken és úgynevezett intermediate-density lipoproteinné (IDL-lé) alakul. Az IDL a hepatikus lipáz hatására módosul és low-density lipoproteinné (LDL-lé) alakul. Az LDL az a lipoprotein partikulum, amely a koleszterin fő szállítója (5).

A szervezetben képződő fölös koleszterintől az úgynevezett reverz koleszterin transzport útján képes a szervezet megszabadulni. Ebben a folyamatban a high-density lipoprotein (HDL) játszik kulcsszerepet. A HDL fő apolipoproteinje az apolipoprotein A1 és A2 (apoA1 és apoA2). Ezek elsősorban a májban és a vékonybélben termelődnek, szekretálódva nascens korong alakú HDL-ként jelennek meg a keringésben és a perifériás sejtek ATP-binding cassette A1 (ABCA1) fehérjével kapcsolatba kerülve veszik fel a sejtetől a koleszterint, amelyet a májba szállítanak. A májban ebből a koleszterinből a 7-alfa-hidroxiláz (CYP7A1) hatására epesav képződik és ez az epével kiválasztódik. Így módon a szervezet megszabadul fölös koleszterin tartalmától. A HDL a keringésben egy érési folyamaton megy keresztül. A kezdeti korong alakú HDL a HDL-hez kapcsolódó lecitin-koleszterin-acil-transzferáz (LCAT) hatására a felszíni koleszterin egyre nagyobb hányada koleszterinészterre alakul és bekerül a HDL magjába, így a HDL gömb alakúvá válik. A későbbiek során a koleszterinészter transzfer protein (CETP) hatására koleszterinészter tartalmát a trigliceridben gazdag VLDL-nek és IDL-nek adja át, míg ezen lipoprotein részecskékről trigliceridet szállít a HDL-re. A trigliceridben gazdag és koleszterinészterben szegény HDL kisebbé válik, a hepatikus lipáz hatására csökken a foszfolipid tartalma, végül a kubulin és megalin receptor által metabolizálódik (6).

A HYPERLIPIDAEMIÁK TÍPUSAI

A fentiekből is látszik, hogy a koleszterin-anyagcserében számos transzportfehérje és enzim vesz részt. Ezek genetikai, vagy egyéb módosulása jelentős

mértékben befolyásolja a zsírsanyagcserét. A mindennapi gyakorlatban azonban a zsírsanyagcsere során keletkező lipoprotein szintjét mérjük. A lipoprotein elektroforézis alapján a zsírsanyagcsere zavarait a Fredrickson (WHO) felosztás szerint értékelhetjük (7). Ez alapján az I-es típusban a kilomikron és triglicerid-felhalmozódás, a IIa-es típusban az LDL és a koleszterin-felhalmozódás, a IIb-ben a VLDL+LDL lipoprotein növekedése mellett a triglicerid- és koleszterin-emelkedés észlelhető. A III-as típusban a remnantok felszaporodását észleljük, amely egyidejű triglicerid- és koleszterin-emelkedéssel jár. A IV-es típusban a VLDL növekedését észleljük, amely eredményeként elsősorban a koleszterinszint emelkedik. Az V-ös típusban a kilomikron és VLDL felszaporodás következtében a triglicerid és koleszterin emelkedése együttesen észlelhető. Az I-es típus kivételével a kardiovaszkuláris rizikó növekedését észleljük a különböző hyperlipoproteinaemiákban. A fenti felosztás hátránya az, hogy a lipoprotein és a lipidszint-eltérések hátterének nem mutatja meg az okát. A hyperlipoproteinaemiákat eredetük alapján két csoportra oszthatjuk: primer, elsősorban genetikai károsodás következtében kialakuló lipidabnormalitásra, és szekunder, egyéb betegség, vagy gyógyszeres kezelés hatására kialakuló hyperlipoproteinaemiára. Az alábbiakban a klinikai szempontból legfontosabb primer formákat ismertetjük.

PRIMER HYPERLIPIDAEMIÁK

A primer hyperlipoproteinaemiák lehetséges okát is jelzi a genetikai eltérések alapján történő felosztás. Így például a IIa típus oka lehet a familiáris

hypercholesterolaemia, az apoB100 genetikai módosulása, poligén hypercholesterinaemia. A IV-es típus oka lehet a familiáris hypertriglyceridaemia, amelyben a VLDL-szint emelkedése látható. Az I-es és V-ös típus oka lehet a lipoprotein-lipáz genetikus defektusa, illetve a lipoprotein-lipáz aktiváló apolipoprotein C2 (apoC2) genetikai károsodása. Ezekben az esetben elsősorban kilomikron-felszaporodást észlelünk (8).

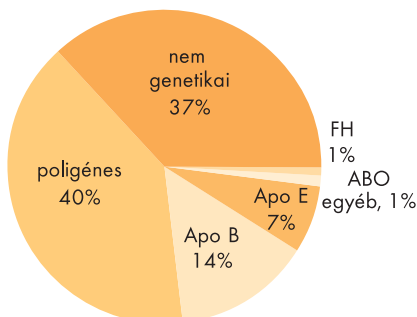
Az előbb említett genetikai eltérések különböző gyakorisággal fordulnak elő. Így pl. a familiáris hypercholesterinaemia, amelynek hátterében az LDL receptor génjének mutációja áll, heterozigóta formában minden 500 ember közül egynél figyelhető meg az eltérés, míg a homozigóta formában minden 1.000.000 emberből egynél észlelhető a mutáció. A familiáris lipoprotein-lipáz és az apoC2-hiány szintén minden 1.000.000 ember közül egynél fordul elő. A familiáris hypertriglyceridaemia minden 100 emberből 1-nél észlelhető. Hasonló gyakorisággal fordul elő a familiáris kombinált hyperlipidaemia. A familiáris III-as típusú hyperlipidaemia minden 5.000 emberből 1-nél észlelhető (1. ábra) (8).

Klinikailag megjelenő hypercholesterinaemia 1%-át familiáris hypercholesterinaemia, vagy az apoB100 genetikus károsodása, 7%-át az apolipoprotein E (apoE) polimorfizmusa, 14%-át az apoB gén polimorfizmusa adja, 40%-át poligén okok és 37%-át nem genetikus okok adják (9) (2. ábra). Ezek az adatok is azt mutatják, hogy a hyperlipoproteinaemia diagnosztikájában nagy jelentősége van a genetikai vizsgálatoknak. Az utóbbi években, részben a molekulárbiológiai módszerek fokozott térnyerése,

1. ÁBRA: A LEGFONTOSABB MONOGÉN FAMILIÁRIS HYPERLIPIDAEMIÁK GYAKORISÁGA
FH: FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA, APOE: APOLIPOPROTEIN E, APOB= APOLIPOPROTEIN B, LDL: LOW-DENSITY LIPOPROTEIN, AD: AUTOSZOMÁLIS DOMINÁNS, AR: AUTOSZOMÁLIS RECESSÍV

KÓRKÉP	GÉN-MUTÁCIÓ	GYAKORISÁG	ÖRÖKLŐDÉSMENET	LIPOPROTEIN MINTÁZAT
FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA (FH)	LDL RECEPTOR	1/500	AD	IIa
FAMILIÁRIS DEFEKTÍV APOB	APOB	1/1000	AD	IIa
FAMILIÁRIS KOMBINÁLT HYPERLIPIDEMIA	?	1/100	AD	IIa, IIb, IV
FAMILIÁRIS DYSBETALY-POPROTEINAEMIA	APOE	1/10,000	AR	III

2. ÁBRA: A SZÉRUM KOLESZTERINSZINTET BEFOLYÁSOLÓ GENETIKAI ÉS NEM GENETIKAI TÉNYEZŐK MEGOSZLÁSA FH: FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA, ABO: VÉRCSOPORT, APOE: APOLIPOPROTEIN E, APOB= APOLIPOPROTEIN B



részben a terápiás lehetőségek fejlődése miatt a korábbiaknál is nagyobb figyelem irányul a monogénis familiáris hypercholesterinaemiákra.

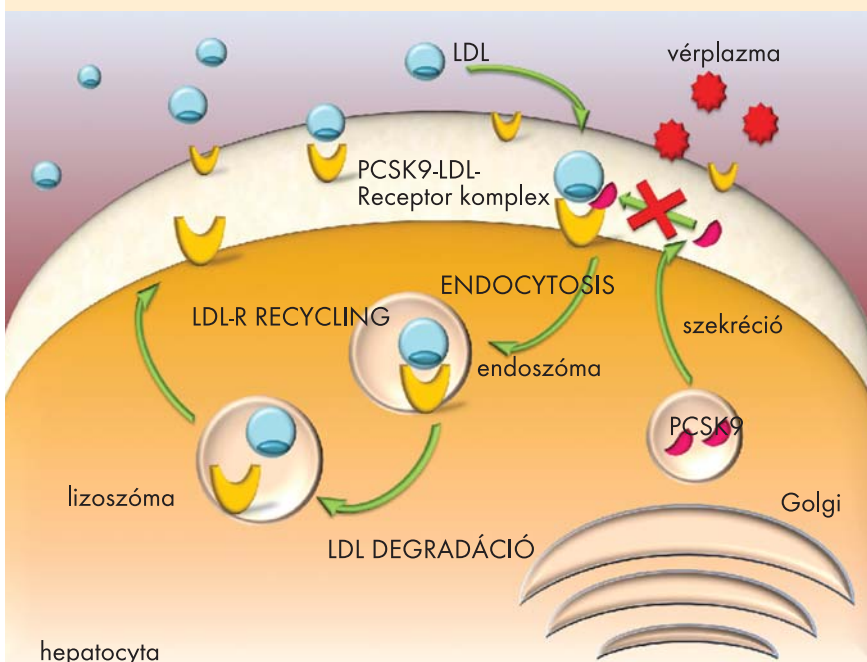
MONOGÉNIS FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁK

A szérumszint kialakításában jelentős szerepe van a sejtek koleszterin felvételéért felelős LDL receptornak, amelynek génmutációja áll a familiáris hypercholesterinaemia (FH) kialakulásának hátterében. Heterozigóta formában a szérumszint 2-4-szeres, míg a homozigóta formában 4-6-szoros emelkedését okozza. Jellegzetes klinikai tünetei a xanthesma palpebrarum, az arcus corneae, a tendon xanthoma és korai érmezesedés (3. ábra). Az apoB100 az LDL receptor ligandja, génjének mutációja okozza a familiáris defektív apoB100 kialakulását. A kórkép hasonló tüneteket vált ki mint a familiáris hypercholesterinaemia, de a koleszterinszint többnyire alacsonyabb, mint FH-ban, és a betegek többsége jobban reagál a lipidcsökkentő kezelésre (10). A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) az endoplazmatikus retikulumban képződik (11, 12), a Golgi apparátusba transzportálódik, majd a sejt felszínére kerül, ahol az LDL receptorhoz kötődik és elősegíti annak internalizációját és lizoszomális degradációját. A PCSK9 „gain of function” típusú mutációja fokozhatja az LDL receptor lebontását, és hasonló tüneteket válthat ki, mint a familiáris hypercholesterinaemia (4. ábra). Az enzim más típusú (loss of function)

3. ÁBRA: A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA JELLEGZETES SZEMTÜNETE: A XANTHELASMA PALPEBRAE



4. ÁBRA: A PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) FEHÉRSZEREPE AZ LDL RÉSZECSCKE METABOLIZMUSÁBAN



mutációja viszont mérsékelheti az LDL receptor lebontását, amelynek eredményeként jelentős koleszterinszint-csökkenés jön létre (13).

PRIMER HYPERTRIGLYCERIDAEMIÁK

Primer hypertriglyceridaemiára akkor gondolhatunk, ha a lipideltérés korai életkorban, gyakran már gyermekkorban jelentkezik, esetleg családi halmozódás is megfigyelhető, kizárhatók a trigliceridszint emelkedésének másodlagos okai, és a trigliceridszintje meghaladja a 10 mmol/l-es értéket, vagy a 95-ös percentilist. A trigliceridszintet befolyásoló genetikai tényezők nagy száma miatt csak az esetek töredékében igazolható konkrét genetikai eltérés (14), azonban a molekuláris biológiai módszerek robbanásszerű

fejlődésével ez az arány növekedhet. A primer hypertriglyceridaemia hátterében leggyakrabban a familiáris hypertriglyceridaemia, a familiáris hyperchylomicronaemia, és a familiáris diszbetalipoproteinaemia állhat (5. ábra). Mindhárom esetben észlelhető a hypertriglyceridaemia jellegzetes bőrtünete, az eruptív xanthoma. A Fredrickson I-es típusú hyperlipidaemiát eredményező familiáris hyperchylomicronaemia esetén a kilomikron lebontásában kulcsszerepet játszó lipoprotein-lipáz aktivitás a normálisnak kevesebb, mint 10%-a vagy a lipoprotein-lipáz ligandja, az apoC2 hiánya észlelhető. A magas trigliceridszint már korai gyermekkorban kialakul. A primer kevert típusban csökken a lipoprotein-lipáz aktivitás, apoC2 aktivitás szintén csökken, ennek hátterében az apoC2-t gátló apoC3 fokozott szintje állhat. A

primer hypertriglyceridaemia esetén a poligénis eredet a legvalószínűbb, amelyhez szekunder tényezők is társulnia kell a hypertriglyceridaemia megjelenéséhez, ez a típus többnyire fiatal felnőttkorban manifesztálódik. A familiáris dysbetalipoproteinaemia oka az apoE2/2 genotípus. Ebben az izoformában a trigliceridben gazdag remnantok receptoron keresztül történő metabolizmusa csökken. Ennek következtében kilomikron és VLDL remnant felhalmozódása észlelhető. Érdessége ennek az eltérésnek, hogy a hypertriglyceridaemia és az egyéb tünetek megjelenéséhez bizonyos környezeti tényezők is szükségesek, így az elhízott, 2-es típusú diabéteszes, hypothyreosisban szenvedő egyénekben jóval gyakrabban észlelhető ezen lipideltérés apoE2 homozigóta formában (14).

A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁT BEFOLYÁSOLÓ GENETIKAI TÉNYEZŐK

Az intracellularis koleszterinszint LDL receptorra gyakorolt hatásának ismerete vezetett a leghatékonyabb koleszterincsökkentő gyógyszercsoport, a statinok felfedezéséhez. Ezen gyógyszerek az intracelluláris koleszterinszint kulcsenzimének a hidroxil-metil-glutaril

koenzim A (HMGCoA) reduktáz gátlásával fokozzák az LDL receptor expresszióját a sejtek felszínén, ezáltal csökken a szérumban koleszterinszint.

A KIF6 intracellularis transzport fehérje mutációja néhány korábbi vizsgálat alapján befolyásolhatja a statinok hatékonyságát (15). A KIF6 fehérje 719-es pozíciójú lókuszan arginint hordozóknál a CARE, WOSCOPS, PROSPER, PROVE-IT TIMI tanulmányban sokkal kifejezettebb rizikócsökkenést észleltek a statinkezelés során azokhoz képest, akik nem hordozták ezt a variáns (15).

A lipidanyagcserében a bélhámsejtekben elhelyezkedő NPC1L1 gondoskodik a koleszterin szelektív felvételéről (16, 17, 18). Ennek a receptornak a mutációja csökkentheti a tápcsatornából a koleszterin felvételét és így csökkenhet a koleszterinszint. Ennek az ismerete járult hozzá az egyik hatékony koleszterincsökkentő gyógyszer, az ezetimib kifejlesztéséhez. Más esetben ezen receptor megfelelő, vagy fokozott működése növelheti a szérumban koleszterinszintet, így pl. a 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) -tanulmány alcsoport elemzése arra hívta fel a figyelmet, hogy a simvastatin kezelés kevésbé volt hatásos a felszívó típusú egyénekben a szintetizálókhöz képest (19, 20).

Az előbb említett adatok is azt mutatják, hogy a lipideltérések hátterében,

amennyiben kizártuk a szekunder tényezőket (1-es és 2-es típusú diabetes mellitus, krónikus vesebetegség, gyógyszerek, elhízás stb.) keresni kell a primer genetikai eltéréseket. Ezek ismerete elősegítheti a megfelelő és hatékony terápia kiválasztását. A hosszú távú gondozás lehetőleg megfelelő laboratóriumi háttérrel rendelkező szakambulanciákon történjen. Amennyiben igazolódik a genetikai eltérés a lipidszint eltéréseinek hátterében, indokolt a családtagok szűrése a későbbi szövődmények elkerülése és az időben történő kezelés megkezdése céljából. Egyes esetekben a felismert genetikai eltérés lehetővé teszi speciális kezelések, például familiáris hypercholesterinaemia esetén az LDL-aferezis kezelés elvégzését az erre kijelölt centrumokban. Ma már számos laboratóriumban rendelkezésre állnak azok a módszerek, amelyekkel a fent említett eltéréseket diagnosztizálni lehet. Amennyiben élünk a lehetőséggel, betegeink ellátásának minőségét, ezzel életkilátásaikat is javíthatjuk.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 pályázat támogatásával készült. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

5. ÁBRA: A PRIMER HYPERTRIGLYCERIDAEMIA LEGGYAKORIBB OKAI CM: KILOMIKRON, VLDL: VERY LOW-DENSITY LIPOPROTEIN, APOE: APOLIPOPROTEIN E, APOC: APOLIPOPROTEIN C, APOA: APOLIPOPROTEIN A, LPL: LIPOPROTEIN-LIPÁZ, ISZB: ISZKÉMIÁS SZÍVBETEGSÉG, LDL: LOW-DENSITY LIPOPROTEIN, TG: TRIGLICERID, HDL: HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN

KÓRKÉP	FREDRICKSON BEOSZTÁS	GENETIKAI ELTÉRÉS	LABORATÓRIUMI JELEK	FIZIKÁLIS JELEK	KOCKÁZAT
FAMILIÁRIS CHYLOMICRONAEMIA (GYERMEKKORI KEZDET)	I. CM ↑	LPL DEFICIENCIA APOC-II DEFICIENCIA	TG>10 MMOL/L LIPAEMIÁS SZÉRUM	ERUPTÍV XANTHOMA, LIPAEMIA RETINALIS, HEPATOSPLENOMEGALIA NEUROLÓGIAI TÜNETEK	PANCREATITIS
PRIMER KEVERT HYPERLIPIDAEMIA (FELNŐTTKORI KEZDET)	V. CM+VLDL ↑	KEVÉSBÉ KIFEJEZETT LPL VAGY APOC-II DEFICIENCIA APOC-III INHIBITOR	TG>10 MMOL/L LIPAEMIÁS SZÉRUM	ERUPTÍV XANTHOMA, LIPAEMIA RETINALIS, HEPATOSPLENOMEGALIA NEUROLÓGIAI TÜNETEK	PANCREATITIS
FAMILIÁRIS HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	IV. VLDL ↑	POLIGÉNIS, SEKUNDER FAKTOR SZÜKSÉGES	TG 3-10 MMOL/L GYAKRAN ALACSONY HDL		ISZB
FAMILIÁRIS KOMBINÁLT HYPERLIPOPROTEINAEMIA	IIb. VLDL+LDL ↑ HDL ↓	LPL VAGY APOC-III GÉN MUTÁCIÓK USF1? APOA-V, APOC-III	TG 3-10 MMOL/L MAGAS LDL, ALACSONY HDL		ISZB
FAMILIÁRIS DYSBETALYPOPROTEINAEMIA	III. IDL+VLDL-R ↑	APOE 2/2 ÉS APO E VARIÁNSOK SEKUNDER FAKTOR SZÜKSÉGES	TG 3-10 MMOL/L	TUBULOERUPTÍV XANTHOMA PLANÁRIS VAGY PALMÁRIS XANTHOMA STRIATA	ISZB

IRODALOM

1. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Circulation 2007;115; e69-e171; originally published online Dec 28. 2006; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918.
2. Józán, P. Csökkenő kardiovaszkuláris mortalitás, javuló életkilátások, új epidemiológiai korszak kezdete Magyarországon. IME 2009; 8 (4): 21–25.
3. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, et al. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. Eur Heart J 2002; 23: 458–466.
4. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. Amer. Heart Assn. Monograph 29. Circulation 1970; 41 (Suppl 1): 1–211.
5. Xiao C, Hsieh J, Adeli K, et al. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011; 301 (3): E429–446.
6. van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. World J Gastroenterol. 2010; 16 (47): 5908–5915.
7. Yeshurun D, Gotto AM Jr. Hyperlipidemia: perspectives in diagnosis and treatment. South Med J 1995; 88 (4): 379–391.
8. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill; New York: 2001.
9. Day INM, Wilson DI. Science, medicine, and the future: Genetics and cardiovascular risk. BMJ 2001; 323: 1409–1412.
10. Varret M, Abifadel M, Rabès JP, et al. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. Clin Genet 2008; 73 (1): 1–13.
11. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol. N Engl J Med 2012; 366: 1108–1118.
12. Akram ON, Bernier A, Petrides F, et al. Beyond LDL Cholesterol, a New Role for PCSK9. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 1279–1281.
13. Soutar AK. Unexpected roles for PCSK9 in lipid metabolism. Curr Opin Lipidol 2011; 22 (3): 192–196.
14. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. J Lipid Res 2011; 52 (2): 189–206. doi: 10.1194/jlr.R009720. Epub 2010 Nov 1.
15. Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM, et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 449–455.
16. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004; 303: 1201–1204.
17. Davis JP, Levy B, Ioannou YA. Evidence for a Niemann-Pick G (NPG) gene family: identification and characterization of NPG1L1. Genomics 2000; 65: 137–145.
18. Sparrow CP, Patel S, Baffic J, et al. A fluorescent cholesterol analog traces cholesterol absorption in hamsters and is esterified in vivo and in vitro. J Lipid Res 1999; 10: 1747–1757.
19. Miettinen T, Strandberg TE, Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients: relation to basal serum cholestanol. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1340–1346.
20. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, et al. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. BMJ 1998; 316: 1127–1130.